

⑯ 日本国特許庁

公開特許公報

特許料
(2,000円)

特許番号(4)

昭和48年11月2日

特許庁長官 聞

1.発明の名称
テングサニウムドタイセイカム
置換酢酸導導体の製造法

2.発明者
オオカミヒガスヨシヨウコウチヨウ
大阪府大阪市東住吉区鶴見町1103
前田 雄三 (はかま)

3.特許出願人 郵便番号 553
オオカミヒガスヨシヨウコウチヨウ
大阪府大阪市東区道修町3丁目4番地
(1973) 横野薬業株式会社

代表者 吉利二郎
代 理 人 郵便番号 553
大阪市福島区鶴見上2丁目47番地
横野薬業株式会社特許部(電話06-438-5861)
弁護士+6703 岩崎光

5.添付書類の目録
(1)明細書 / 通 方式
(2)委任状 / 通
(3)請求書 / 通 48-125187

①特開昭 50-76072

②公開日 昭50(1975) 6.21

③特願昭 48-125187

④出願日 昭48(1973) 11.7

審査請求 未請求 (全7頁)

序内整理番号 7043 44

7306 44

6855 44

6855 44

⑤日本分類

16 E431

16 E432

16 E433

39 B4

⑥Int.Cl²

C07D213/62

C07D213/81

C07D213/84

C07D215/20

C07D217/244

A61K 31/44

A61K 31/47

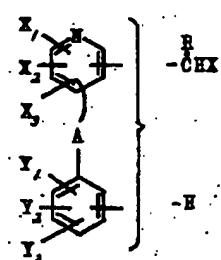
明細書

1.発明の名称

置換酢酸導導体の製造法

2.特許請求の範囲

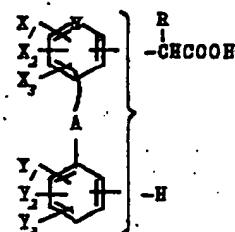
一般式



[式中、X₁、X₂、X₃、Y₁、Y₂およびY₃はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カルバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基、あるいはハロゲンを表わし。これらの置換基のうちの任意の2置換基が結合してピリシン環あるいはベンゼン環に結合する置換あるいはベンゼン環を形成してもよく、Xはハロゲンを表わし、Aは酸素あるいは硫黄を表わし。]

Rは水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし上記一般式中の一つ以上R基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在してもよい。]で示される化合物をカルボキシ化反応に付して

一般式



[式中、X₁、X₂、X₃、Y₁、Y₂およびY₃は前記と同様を表わす。]

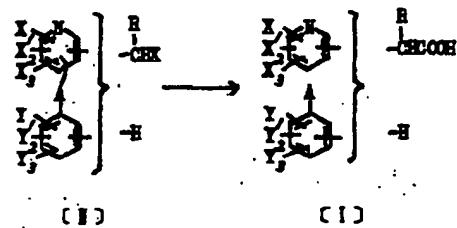
で示される化合物を得ることを特徴とする置換酢酸導導体の製造法。

3.発明の詳細な説明

本発明は置換酢酸導導体の製造法に関し、さらに詳しくは優れた抗炎症作用(抗リウマチ作用も含む)および鎮痛作用を示し、医薬またはその成中間体として有用な置換酢酸導導体の製造法に

開する。

本説明方法の要旨は次式によつて示される。



〔式中、 I_1 、 I_2 、 I_3 、 I_4 、 I_5 および I_6 はそれぞれ水素、アルキル基、アルコキシ基、カルボキシ基、アミノ基、カガバモイル基、ニトロ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基、アシルアミノ基、トリフルオロメチル基あるいはハロゲンを表わし、これらの中置換基のうちの任意の2置換基が結合してビリジン環あるいはベンゼン環に結合する脂環あるいはベンゼン環を形成してもよく、 X はハロゲンを表わし、 A は陰イオンあるいは陽イオンをあらわし、 B は水素あるいは低級アルキル基を表わす。ただし、上記一般式-CHXで表わされる置換基は2個の置換基により形成されたベンゼン環上に存在し

ら選ばれる同一または相異なる 1 ~ 3 個の置換基によって各々ベンゼン環およびピリジン環が置換されていてもよい有機ハロゲン化合物である。

本発明方法の実施においては通常ベンジル型ハロゲン化物に対して用いられるすべてのカルボキシル化方法を用い得るが、その2、3を例示すると次のとおりである。

まざ一例としてはハロゲンアルキル誘導体〔B〕のハロゲン原子をシアノ基に置換する。この反応は不活性溶媒（例えば、ピリジン、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ノーマル-2-ヒドロリドン、水、メタノール、エタノール）中シアノ化試剤（例えば、シアノ化第一銅、シアノ化ナトリウム、シアノ化カリウム、ベンジルトリメチルアシモニウムシアナイト）を使用して通常加熱下に実施される。なお、ヨウ化ナトリウム、ヨウ素-ヨウ化カリウムを加えて反応の促進を図つてもよい。次いで得られたシアノアルキル誘導体のシアノ基をカルボキシル基に変換するため加水分解に付す。この加水分解は常法に従つて行え

てもよい。)

本発明方法は一般式〔Ⅱ〕で示されるハロゲノアルキル導体をカルボキシル化反応に付して一般式〔Ⅰ〕で示される対応する置換群酸導体を得ることを目的とする。

本発明方法の顕料化合物〔I〕は対応するアルコール化合物をハロゲン化水素酸、ハロゲン化チオニルあるいはハロゲン化リンによって常法通りハロゲン化することにより得られる。

この原料化合物(1)は一般式において示されるごとくアルキル基(例えば、メチル、エチル、イソブロビル、イソブチル)、アルコキシ基(例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソブ
トキシ)、カルボキシ基、カルバモイル基、ニトロ基、アミノ基、シアノ基、水酸基、アシルオキシ基(例えば、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ)、アシルアミノ基(例えば、アルキルアシルアミノ、無機炭酸アシルアミノ、アリールアシルアミノ)、トリフルオロメチル基あるいはハロゲン(例えば、塩基、臭素)を

はよく、酸性条件下あるいは塩基性条件下のいずれでおこなつてもよい。酸としては塩酸、硫酸、硝酸、またはこれらと有機酸（例えば、酢酸）などとの混合物を用いることができる。塩基としては水酸化アルカリ、炭酸アルカリなどが用いられ、水あるいは含水溶媒の存在下で加熱することにより実験される。

さらに他の方法としてはグリニヤール試薬をカルボキシル化する方法がある。すなわち、ハログン化アルキル誘導体(1)に常法どおり金属マグネシウムを反応させてグリニヤール試薬をつくり。これに冷却下二酸化炭素を導入するかまたは固体炭酸と反応させ次いで加水分解に付すことにより目的とする置換酢酸誘導体が得られる。グリニヤール試薬の収率向上の為窒素気流中で反応を行うこと、ヨウドあるいは臭化エチルなどの吸加剤を加えること。その他の通常のグリニヤール試薬によるカルボン酸合成の反応条件は本発明方法実施の際にも同様に用い得る。

また、アルカリ金属化合物と炭酸によるカルガ

ン酸の合成法も利用できる。一般にはハロゲノアルキル誘導体〔I〕にブチルリチウムを反応させてリチウム化合物とした後これに二酸化炭素を導入することにより目的化合物〔I〕を得る。この方法においてブチルリチウムの代りにプロムベンゼンとリチウムまたは砂状ナトリウムアマルガムを用い得ること、二酸化炭素の代りに固体炭酸を用い得ることなども通常のアルカリ金属化合物によるカルボン酸の合成と同様である。

なおこれらのカルボキシル化反応中に変化を受けるビリジン環あるいはベンゼン環上の置換基はカルボキシル化反応前に適当な保護基で保護しておき反応終了後保護基をはずすこと、あるいは反応中に加水分解等の変化を受けた置換基を反応終了後再び修飾してもとの置換基にもどすことなども必要に応じて考慮されてよい。

本発明方法においては上記されたカルボキシル化反応に限られるものでなく、一般式〔II〕で示される化合物をカルボキシル化して置換酢酸誘導体〔I〕にする方法をすべて包含するものであ

る。かくして得られた置換酢酸誘導体〔I〕はさらに分離、精製あるいは製剤化の必要に応じて、適当なアルカリ金属塩（例えば、ナトリウム、カリウム）、アルカリ土金属塩（例えば、カルシウム、マグネシウム、バリウム）。その他アルミニウム塩などに常法に従つて変換することが可能である。

本発明方法の目的化合物である置換酢酸誘導体〔I〕およびその塩類は優れた抗炎症作用（抗リウマチ作用を含む）または鎮痛作用を示し、医薬またはその合成中間体として有用な化合物である。

以下実施例において本発明方法の概要を示す。

実施例1

2-フエノキシ-5-クロロメチルビリジン-1-オキシドをジメチルスルホキシド40mLに溶解し、-30°Cでかきまぜながらアン化ナトリウムのジメチルスルホキシド溶液(46g/45mL)を加え30分間反応させる。冷却後水水を加え、エーテルで抽出し抽出液を水洗後炭酸カリウムで乾燥しエーテルを留去すると油状残渣ノブリを

得る。アルミニカラムクロマトに付し、50%ベンゼン/ヘキサン溶出部よりノブリの2-フエノキシ-3-ビリジシアセトニトリルを得る。

IR_{max}^{CCl₄} cm⁻¹ 2240.

本品2.0gにユロモ水酸化カリウム水溶液10mLおよびエタノール10mLを加え水浴上で1時間温流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性とし、クロロホルムおよびエーテルで洗浄後活性炭で処理する。次いで塩酸で中性に調整し塩化ナトリウムで飽和しエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去すると2-フエノキシ-3-ビリジル酢酸モノブリを得る。エーテル/ヘキサンより再結晶するとmp 88~89°Cを示す。IR_{max}^{EtOH} cm⁻¹ 2500, 1910, 1730.

実施例2

2-フエノキシ-3-(2-ハイドロキシエチル)ビリジン-1-オキドを四塩化炭素30mLに溶解し-3~0°Cで三臭化リンの四塩化炭素溶液(2.1g/5mL)に20分を要して滴下した後さらに

2.0分間同温度で反応させ、次いで室温で一夜放置する。反応液を氷水中に投入し希炭酸ナトリウム水溶液で中和した後クロロホルムで抽出する。抽出液を乾燥器クロロホルムを留去し油状残渣として2-フエノキシ-3-(2-ブロモエチル)ビリジンモノブリを得る。本品は精製することなく次工程に用いる。

本品1.3gを新らに精製したテトラヒドロフラン10mLに溶解し、窒素気流中かきまぜながら-30°Cでブチルリチウム(1.66mmol)3.3mLを加え10分間反応させた後、乾燥炭酸ガスを2時間半導入する。冷却下に塩酸を加え複合体を分解した後テトラヒドロフランを留去し、残渣をエーテルで抽出する。抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去し、残渣に希炭酸ナトリウム水溶液を加えて溶解しクロロホルムおよびエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸性としエーテルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後エーテルを留去する。酢酸エチルより再結晶しmp 85~85.5°Cの2-(2-フエノキシ-3-ビリジル)プロピオ

特開昭50-78072(4)

洗、乾燥後エーテルを留去し、 $\gamma / 30 \sim 134$ °Cの2-(2-エノキシ-3-ビリジル)プロピオニ酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、 $\gamma / 35 \sim 135.5$ °Cの結晶を得る。

実施例3

金属マグネシウム 5.2 gを窒素気流中かきませながらテトラヒドロフラン 20 mLに懸濁し、臭化エチルの 2.8 gを加える。この反応液に2-(2-エノキシ-3-ビリジンメチル)と臭化エチルのテトラヒドロフラン溶液(0.8 g $/1.5$ mL)を 15 分を要して滴下し、次いで 1 時間還流する。さらに若干のマグネシウム残渣を認めるので臭化エチル 0.2 gを加え 3 分還流する。次いで -15 °Cに冷却して乾燥炭酸ガスを 3 時間導入する。 10 mL塩酸で複合体を分解し減圧でテトラヒドロフランを留去し残渣をエーテルで抽出。抽出液を水洗乾燥後エーテルを留去し残渣を希重炭酸ナトリウム水溶液に溶解し、クロロホルム次いでエーテルで洗浄する。活性炭で処理後塩酸で pH に調整後エーテルで抽出。抽出液を水

洗、乾燥後エーテルを留去し、 $\gamma / 30 \sim 134$ °Cの2-(2-エノキシ-3-ビリジル)プロピオニ酸を得る。酢酸エチルより再結晶し、 $\gamma / 35 \sim 135.5$ °Cの結晶を得る。

IR $\nu_{max}^{CCl_4}$ cm $^{-1}$ 2250.

本品は精製することなく次工程に用いる。

本品 1.2 gを 20 mL水酸化カリウム水溶液 60 mLおよびエタノール 60 mLの混液に溶解し、 6 時間還流する。エタノールを留去後水を加えて希釈し、塩酸で酸性とした後重炭酸ナトリウムでアルカリ性としてクロロホルムおよびエーテルで洗浄

後活性炭で処理する。塩酸で pH に調整し析出する沈殿を汎取、水洗、乾燥すると $\gamma / 30 \sim 134$ °Cの2-(2-エノキシ-3-ビリジル)プロピオニ酸を得る。酢酸エチルより再結晶すると、 $\gamma / 35 \sim 135.5$ °Cの結晶を得る。

実施例4

実施例1と同様に反応を行い、2-(3-クロロメチルエノキシ)ビリジンから2-(2-ビリジルオキシ)フェニル酢酸、 $\gamma / 70 \sim 111$ °Cを得る。

実施例5-75

実施例1と同様に反応を行い、下記の化合物を得る。なお下記表中で用いられる略号は下記の意味を表わす。

Me: メチル基

Met: メトキシ基

Bt: エチル基

iso-Bt: イソブチル基

Ac: アセチル基

An: アニリノ基

Ca: カルシウム塩

Al: アルミニウム複合体

d: 分解点



実験 回数	試験 条件	R	-A-	X ₁	X ₂	X ₃	X ₄	pp(%)
36	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	Ca / 372~1/57
37	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	Ca / 325~1/53
38	5	Mo	4-0	H	CH	H	H	Ca / 95
39	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	Ca / 225
40	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	1/3~1/64
41	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	1/3~1/33
42	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	1/4~1/43
43	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	1/3~1/57
44	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	206~2084
45	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/9~1/20
46	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	1/3~1/39
47	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/20~1/21
48	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/3~1/36
49	3	Mo	6-0	CH ₂	H	H	H	9.3~9.3
50	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/3~1/6
51	3	Mo	6-0	H	CH	H	H	9.6~9.7
52	3	Mo	6-0	H	CH	H	H	4.5~4.7
53	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	2/1~2/2
54	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/20~1/21
55	2	Mo	4-0	H	CH	H	H	9.0~9.1
56	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/4.5~1/4.6
57	3	Mo	4-0	H	CH ₂ Cl ₂	H	H	7.7~7.7
58	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	5.6~5.7
59	3	H	4-0	H	CH	H	H	1/20~1/21
60	3	Mo	6-0	CH ₂	H	H	H	1/07~1/08
61	3	Mo	6-0	H	CH	H	H	Ca / 93d
62	3	Mo	6-0	H	CH	H	H	Ca / 1/97d
63	3	Mo	6-0	H	CH	H	H	Ca / 20.2d
64	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	1/2.5~1/24
65	4	Mo	2-0	H	CH	H	H	1/0.3~1/07d
66	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/2.8~1/29
67	3	Mo	4-0	H	CH	H	H	1/3~1/4

実験例	R の位置	X₁	X₂	X₃	X₄	X₅	X₆	X₇	X₈	X₉	X₁₀	X₁₁	X₁₂	X₁₃	X₁₄	X₁₅	X₁₆	X₁₇	X₁₈	X₁₉	X₂₀	X₂₁	X₂₂	X₂₃	X₂₄	X₂₅	X₂₆	X₂₇	X₂₈	X₂₉	X₃₀	X₃₁	X₃₂	X₃₃	X₃₄	X₃₅	X₃₆	X₃₇	X₃₈	X₃₉	X₄₀	X₄₁	X₄₂	X₄₃	X₄₄	X₄₅	X₄₆	X₄₇	X₄₈	X₄₉	X₅₀	X₅₁	X₅₂	X₅₃	X₅₄	X₅₅	X₅₆	X₅₇	X₅₈	X₅₉	X₆₀	X₆₁	X₆₂	X₆₃	X₆₄	X₆₅	X₆₆	X₆₇	X₆₈	X₆₉	X₇₀	X₇₁	X₇₂	X₇₃	X₇₄	X₇₅	X₇₆	X₇₇	X₇₈	X₇₉	X₈₀	X₈₁	X₈₂	X₈₃	X₈₄	X₈₅	X₈₆	X₈₇	X₈₈	X₈₉	X₉₀	X₉₁	X₉₂	X₉₃	X₉₄	X₉₅	X₉₆	X₉₇	X₉₈	X₉₉	X₁₀₀	X₁₀₁	X₁₀₂	X₁₀₃	X₁₀₄	X₁₀₅	X₁₀₆	X₁₀₇	X₁₀₈	X₁₀₉	X₁₁₀	X₁₁₁	X₁₁₂	X₁₁₃	X₁₁₄	X₁₁₅	X₁₁₆	X₁₁₇	X₁₁₈	X₁₁₉	X₁₂₀	X₁₂₁	X₁₂₂	X₁₂₃	X₁₂₄	X₁₂₅	X₁₂₆	X₁₂₇	X₁₂₈	X₁₂₉	X₁₃₀	X₁₃₁	X₁₃₂	X₁₃₃	X₁₃₄	X₁₃₅	X₁₃₆	X₁₃₇	X₁₃₈	X₁₃₉	X₁₄₀	X₁₄₁	X₁₄₂	X₁₄₃	X₁₄₄	X₁₄₅	X₁₄₆	X₁₄₇	X₁₄₈	X₁₄₉	X₁₅₀	X₁₅₁	X₁₅₂	X₁₅₃	X₁₅₄	X₁₅₅	X₁₅₆	X₁₅₇	X₁₅₈	X₁₅₉	X₁₆₀	X₁₆₁	X₁₆₂	X₁₆₃	X₁₆₄	X₁₆₅	X₁₆₆	X₁₆₇	X₁₆₈	X₁₆₉	X₁₇₀	X₁₇₁	X₁₇₂	X₁₇₃	X₁₇₄	X₁₇₅	X₁₇₆	X₁₇₇	X₁₇₈	X₁₇₉	X₁₈₀	X₁₈₁	X₁₈₂	X₁₈₃	X₁₈₄	X₁₈₅	X₁₈₆	X₁₈₇	X₁₈₈	X₁₈₉	X₁₉₀	X₁₉₁	X₁₉₂	X₁₉₃	X₁₉₄	X₁₉₅	X₁₉₆	X₁₉₇	X₁₉₈	X₁₉₉	X₂₀₀	X₂₀₁	X₂₀₂	X₂₀₃	X₂₀₄	X₂₀₅	X₂₀₆	X₂₀₇	X₂₀₈	X₂₀₉	X₂₁₀	X₂₁₁	X₂₁₂	X₂₁₃	X₂₁₄	X₂₁₅	X₂₁₆	X₂₁₇	X₂₁₈	X₂₁₉	X₂₂₀	X₂₂₁	X₂₂₂	X₂₂₃	X₂₂₄	X₂₂₅	X₂₂₆	X₂₂₇	X₂₂₈	X₂₂₉	X₂₃₀	X₂₃₁	X₂₃₂	X₂₃₃	X₂₃₄	X₂₃₅	X₂₃₆	X₂₃₇	X₂₃₈	X₂₃₉	X₂₄₀	X₂₄₁	X₂₄₂	X₂₄₃	X₂₄₄	X₂₄₅	X₂₄₆	X₂₄₇	X₂₄₈	X₂₄₉	X₂₅₀	X₂₅₁	X₂₅₂	X₂₅₃	X₂₅₄	X₂₅₅	X₂₅₆	X₂₅₇	X₂₅₈	X₂₅₉	X₂₆₀	X₂₆₁	X₂₆₂	X₂₆₃	X₂₆₄	X₂₆₅	X₂₆₆	X₂₆₇	X₂₆₈	X₂₆₉	X₂₇₀	X₂₇₁	X₂₇₂	X₂₇₃	X₂₇₄	X₂₇₅	X₂₇₆	X₂₇₇	X₂₇₈	X₂₇₉	X₂₈₀	X₂₈₁	X₂₈₂	X₂₈₃	X₂₈₄	X₂₈₅	X₂₈₆	X₂₈₇	X₂₈₈	X₂₈₉	X₂₉₀	X₂₉₁	X₂₉₂	X₂₉₃	X₂₉₄	X₂₉₅	X₂₉₆	X₂₉₇	X₂₉₈	X₂₉₉	X₃₀₀	X₃₀₁	X₃₀₂	X₃₀₃	X₃₀₄	X₃₀₅	X₃₀₆	X₃₀₇	X₃₀₈	X₃₀₉	X₃₁₀	X₃₁₁	X₃₁₂	X₃₁₃	X₃₁₄	X₃₁₅	X₃₁₆	X₃₁₇	X₃₁₈	X₃₁₉	X₃₂₀	X₃₂₁	X₃₂₂	X₃₂₃	X₃₂₄	X₃₂₅	X₃₂₆	X₃₂₇	X₃₂₈	X₃₂₉	X₃₃₀	X₃₃₁	X₃₃₂	X₃₃₃	X₃₃₄	X₃₃₅	X₃₃₆	X₃₃₇	X₃₃₈	X₃₃₉	X₃₄₀	X₃₄₁	X₃₄₂	X₃₄₃	X₃₄₄	X₃₄₅	X₃₄₆	X₃₄₇	X₃₄₈	X₃₄₉	X₃₅₀	X₃₅₁	X₃₅₂	X₃₅₃	X₃₅₄	X₃₅₅	X₃₅₆	X₃₅₇	X₃₅₈	X₃₅₉	X₃₆₀	X₃₆₁	X₃₆₂	X₃₆₃	X₃₆₄	X₃₆₅	X₃₆₆	X₃₆₇	X₃₆₈	X₃₆₉	X₃₇₀	X₃₇₁	X₃₇₂	X₃₇₃	X₃₇₄	X₃₇₅	X₃₇₆	X₃₇₇	X₃₇₈	X₃₇₉	X₃₈₀	X₃₈₁	X₃₈₂	X₃₈₃	X₃₈₄	X₃₈₅	X₃₈₆	X₃₈₇	X₃₈₈	X₃₈₉	X₃₉₀	X₃₉₁	X₃₉₂	X₃₉₃	X₃₉₄	X₃₉₅	X₃₉₆	X₃₉₇	X₃₉₈	X₃₉₉	X₄₀₀	X₄₀₁	X₄₀₂	X₄₀₃	X₄₀₄	X₄₀₅	X₄₀₆	X₄₀₇	X₄₀₈	X₄₀₉	X₄₁₀	X₄₁₁	X₄₁₂	X₄₁₃	X₄₁₄	X₄₁₅	X₄₁₆	X₄₁₇	X₄₁₈	X₄₁₉	X₄₂₀	X₄₂₁	X₄₂₂	X₄₂₃	X₄₂₄	X₄₂₅	X₄₂₆	X₄₂₇	X₄₂₈	X₄₂₉	X₄₃₀	X₄₃₁	X₄₃₂	X₄₃₃	X₄₃₄	X₄₃₅	X₄₃₆	X₄₃₇	X₄₃₈	X₄₃₉	X₄₄₀	X₄₄₁	X₄₄₂	X₄₄₃	X₄₄₄	X₄₄₅	X₄₄₆	X₄₄₇	X₄₄₈	X₄₄₉	X₄₅₀	X₄₅₁	X₄₅₂	X₄₅₃	X₄₅₄	X₄₅₅	X₄₅₆	X₄₅₇	X₄₅₈	X₄₅₉	X₄₆₀	X₄₆₁	X₄₆₂	X₄₆₃	X₄₆₄	X₄₆₅	X₄₆₆	X₄₆₇	X₄₆₈	X₄₆₉	X₄₇₀	X₄₇₁	X₄₇₂	X₄₇₃	X₄₇₄	X₄₇₅	X₄₇₆	X₄₇₇	X₄₇₈	X₄₇₉	X₄₈₀	X₄₈₁	X₄₈₂	X₄₈₃	X₄₈₄	X₄₈₅	X₄₈₆	X₄₈₇	X₄₈₈	X₄₈₉	X₄₉₀	X₄₉₁	X₄₉₂	X₄₉₃	X₄₉₄	X₄₉₅	X₄₉₆	X₄₉₇	X₄₉₈	X₄₉₉	X₅₀₀	X₅₀₁	X₅₀₂	X₅₀₃	X₅₀₄	X₅₀₅	X₅₀₆	X₅₀₇	X₅₀₈	X₅₀₉	X₅₁₀	X₅₁₁	X₅₁₂	X₅₁₃	X₅₁₄	X₅₁₅	X₅₁₆	X₅₁₇	X₅₁₈	X₅₁₉	X₅₂₀	X₅₂₁	X₅₂₂	X₅₂₃	X₅₂₄	X₅₂₅	X₅₂₆	X₅₂₇	X₅₂₈	X₅₂₉	X₅₃₀	X₅₃₁	X₅₃₂	X₅₃₃	X₅₃₄	X₅₃₅	X₅₃₆	X₅₃₇	X₅₃₈	X₅₃₉	X₅₄₀	X₅₄₁	X₅₄₂	X₅₄₃	X₅₄₄	X₅₄₅	X₅₄₆	X₅₄₇	X₅₄₈	X₅₄₉	X₅₅₀	X₅₅₁	X₅₅₂	X₅₅₃	X₅₅₄	X₅₅₅	X₅₅₆	X₅₅₇	X₅₅₈	X₅₅₉	X₅₆₀	X₅₆₁	X₅₆₂	X₅₆₃	X₅₆₄	X₅₆₅	X₅₆₆	X₅₆₇	X₅₆₈	X₅₆₉	X₅₇₀	X₅₇₁	X₅₇₂	X₅₇₃	X₅₇₄	X₅₇₅	X₅₇₆	X₅₇₇	X₅₇₈	X₅₇₉	X₅₈₀	X₅₈₁	X₅₈₂	X₅₈₃	X₅₈₄	X₅₈₅	X₅₈₆	X₅₈₇	X₅₈₈	X₅₈₉	X₅₉₀	X₅₉₁	X₅₉₂	X₅₉₃	X₅₉₄	X₅₉₅	X₅₉₆	X₅₉₇	X₅₉₈	X₅₉₉	X₆₀₀	X₆₀₁	X₆₀₂	X₆₀₃	X₆₀₄	X₆₀₅	X₆₀₆	X₆₀₇	X₆₀₈	X₆₀₉	X₆₁₀	X₆₁₁	X₆₁₂	X₆₁₃	X₆₁₄	X₆₁₅	X₆₁₆	X₆₁₇	X₆₁₈	X₆₁₉	X₆₂₀	X₆₂₁	X₆₂₂	X₆₂₃	X₆₂₄	X₆₂₅	X₆₂₆	X₆₂₇	X₆₂₈	X₆₂₉	X₆₃₀	X₆₃₁	X₆₃₂	X₆₃₃	X₆₃₄	X₆₃₅	X₆₃₆	X₆₃₇	X₆₃₈	X₆₃₉	X₆₄₀	X₆₄₁	X₆₄₂	X₆₄₃	X₆₄₄	X₆₄₅	X₆₄₆	X₆₄₇	X₆₄₈	X₆₄₉	X₆₅₀	X₆₅₁	X₆₅₂	X₆₅₃	X₆₅₄	X₆₅₅	X₆₅₆	X₆₅₇	X₆₅₈	X₆₅₉	X₆₆₀	X₆₆₁	X₆₆₂	X₆₆₃	X₆₆₄	X₆₆₅	X₆₆₆	X₆₆₇	X₆₆₈	X₆₆₉	X₆₇₀	X₆₇₁	X₆₇₂	X₆₇₃	X₆₇₄	X₆₇₅	X₆₇₆	X₆₇₇	X₆₇₈	X₆₇₉	X₆₈₀	X₆₈₁	X₆₈₂	X₆₈₃	X₆₈₄	X₆₈₅	X₆₈₆	X₆₈₇	X₆₈₈	X₆₈₉	X₆₉₀	X₆₉₁	X₆₉₂	X₆₉₃	X₆₉₄	X₆₉₅	X₆₉₆	X₆₉₇	X₆₉₈	X₆₉₉	X₇₀₀	X₇₀₁	X₇₀₂	X₇₀₃	X₇₀₄	X₇₀₅	X₇₀₆	X₇₀₇	X₇₀₈	X₇₀₉	X₇₁₀	X₇₁₁	X₇₁₂	X₇₁₃	X₇₁₄	X₇₁₅	X₇₁₆	X₇₁₇	X₇₁₈	X₇₁₉	X₇₂₀	X₇₂₁	X₇₂₂	X₇₂₃	X₇₂₄	X₇₂₅	X₇₂₆	X₇₂₇	X₇₂₈	X₇₂₉	X₇₃₀	X₇₃₁	X₇₃₂	X₇₃₃	X₇₃₄	X₇₃₅	X₇₃₆	X₇₃₇	X₇₃₈	X₇₃₉	X₇₄₀	X₇₄₁	X₇₄₂	X₇₄₃	X₇₄₄	X₇₄₅	X₇₄₆	X₇₄₇	X₇₄₈	X₇₄₉	X₇₅₀	X₇₅₁	X₇₅₂	X₇₅₃	X₇₅₄	X₇₅₅	X₇₅₆	X₇₅₇	X₇₅₈	X₇₅₉	X₇₆₀	X₇₆₁	X₇₆₂	X₇₆₃	X₇₆₄	X₇₆₅	X₇₆₆	X₇₆₇	X₇₆₈	X₇₆₉	X₇₇₀	X₇₇₁	X₇₇₂	X₇₇₃	X₇₇₄	X₇₇₅	X₇₇₆	X₇₇₇	X₇₇₈	X₇₇₉	X₇₈₀	X₇₈₁	X₇₈₂	X₇₈₃	X₇₈₄	X₇₈₅	X₇₈₆	X₇₈₇	X₇₈₈	X₇₈₉	X₇₉₀	X₇₉₁	X₇₉₂	X₇₉₃	X₇₉₄	X₇₉₅	X₇₉₆	X₇₉₇	X₇₉₈	X₇₉₉	X₈₀₀	X₈₀₁	X₈₀₂	X₈₀₃	X₈₀₄	X₈₀₅	X₈₀₆	X₈₀₇	X₈₀₈	X₈₀₉	X₈₁₀	X₈₁₁	X₈₁₂	X₈₁₃	X₈₁₄	X₈₁₅	X₈₁₆	X₈₁₇	X₈₁₈	X₈₁₉	X₈₂₀	X₈₂₁	X₈₂₂	X₈₂₃	X₈₂₄	X₈₂₅	X₈₂₆	X₈₂₇	X₈₂₈	X₈₂₉	X₈₃₀	X₈₃₁	X₈₃₂	X₈₃₃	X₈₃₄	X₈₃₅	X₈₃₆	X₈₃₇	X₈₃₈	X₈₃₉	X₈₄₀	X₈₄₁	X₈₄₂	X₈₄₃	X₈₄₄	X₈₄₅	X₈₄₆	X₈₄₇	X₈₄₈	X₈₄₉	X₈₅₀	X₈₅₁	X₈₅₂	X₈₅₃	X₈₅₄	X₈₅₅	X₈₅₆	X₈₅₇	X₈₅₈	X₈₅₉	X₈₆₀	X₈₆₁	X₈₆₂	X₈₆₃	X₈₆₄	X₈₆₅	X₈₆₆	X₈₆₇	X₈₆₈	X₈₆₉	X₈₇₀	X₈₇₁	X₈₇₂	X₈₇₃	X₈₇₄	X₈₇₅	X₈₇₆	X₈₇₇	X

昭和50-76072(7)

4前記以外の発明者

キンダシヒガノガタヨウ
大阪府岸和田市東ヶ丘町8の3
ヒロセカツミ
広瀬勝己

手続補正書
〔意見書に代えます〕

字削除

昭和48年12月6日

特許庁長官 略

4事件の表示 昭和48年特許願第 / 23187号

2発明の名称

置換酢酸樹脂体の製造法

3補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所 大阪府大阪市東区道修町3丁目1番地

名称 (192) 塩野義製薬株式会社

代表者 吉利一雄

4代理人

住所 大阪市島島区貴洲上2丁目47番地

塩野義製薬株式会社特許部

(電話06-458-5861)

氏名 弁理士(6703)岩崎光男

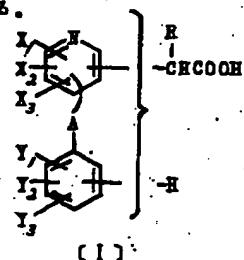
5拒絶理由通知の日付 昭和 年 月 日 + 発送日 行削除

5補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

6補正の内容

(1)明細書第3頁の化学構造式〔1〕を下記のように訂正する。



それは水和物であり、実施例25では3水和物、
実施例36および39では1水和物、実施例63、
70、73、77および82では4.5水和物、実
施例18、19、33、37、61および63で
は2水和物であり、実施例36および38では4
水和物である。」

明細書第17頁の表の下に下記の文を挿入する。
「注：実施例95のカルシウム塩は1水和物であ
る。」

以 上

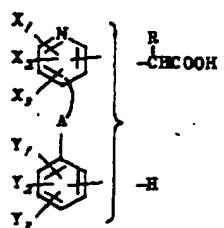
(2)明細書第3頁下から6行目の「表わす。」を
「表わし、-A-側において例えばヨ-ロはピリジン
環の3位がエーテル結合をしていることを表わし、
X1、X2、Y1、Y2およびY3の各々の側において例え
ばR-CIは、該の4位をクロルが置換していること
とを表わす。以下の実施例においても同様である。」
に訂正する。

(3)明細書第6頁末行の次に下記の文を追加する。
「注：上表におけるカルシウム塩は実施例26の

昭 55 6.14

式中の $-CHX$ 基は 2 個の置換基により形成された
ベンゼン環上に存在してもよい。)

で示される化合物をカルボキシル化反応に付して
一般式



(式中、X₁、X₂、X₃、Y₁、Y₂、Y₃、A および R は
前記と同意義を表わす。)

で示される化合物を得ることを特徴とする置換群
酸等の製造法。

(以上)

- 4 -